



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61B 8/10</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/32036</b> (43) Date de publication internationale: 1er juillet 1999 (01.07.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02788</p> <p>(22) Date de dépôt international: 18 décembre 1998 (18.12.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/16071 18 décembre 1997 (18.12.97) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: PUECH, Michel [FR/FR]; 11, rue Bertin Poirée, F-75001 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: <u>USE OF AN ULTRASONIC TRANSDUCER FOR ECHOGRAPHIC EXPLORATION OF HUMAN OR ANIMAL BODY TISSUES OR ORGANS IN PARTICULAR OF THE EYEBALL POSTERIOR SEGMENT</u></p>		
<p>(54) Titre: <u>UTILISATION D'UN TRANSDUCTEUR ULTRASONORE POUR L'EXPLORATION ECHOGRAPHIQUE DE TISSUS OU ORGANES DE CORPS HUMAIN OU ANIMAL NOTAMMENT DE SEGMENT POSTERIEUR DU GLOBE OCULAIRE</u></p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the use of an ultrasonic transducer with high frequency and long focus for producing an apparatus and the implementation of a method for exploring human or animal body tissues or organs. More particularly, it concerns the use of a transducer with nominal excitation frequency higher than 20 MHz, preferably ranging between 50 and 80 MHz, with long focus greater than 10 mm, preferably of the order of 25 mm, for producing an apparatus for the echographic exploration of the eyeball, in particular of the eyeball posterior segment and more particularly of the macular region.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne l'utilisation d'un transducteur ultrasonore à fréquence élevée et à focalisation longue pour la réalisation d'un appareil et la mise en oeuvre d'un procédé d'exploration échographique de tissus ou d'organes du corps humain ou animal. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation d'un transducteur ultrasonore de fréquence nominale d'excitation supérieure à 20 MHz, de préférence comprise entre 50 et 80 MHz, à focalisation longue supérieure à 10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, pour la réalisation d'un appareil d'exploration échographique du globe oculaire, en particulier du segment postérieur du globe oculaire et plus particulièrement de la région maculaire.</p>		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b>  <b>A61B 8/10</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 99/32036</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 1er juillet 1999 (01.07.99)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/02788  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 18 décembre 1998 (18.12.98)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 97/16071 18 décembre 1997 (18.12.97) FR  <b>(71)(72) Déposant et inventeur:</b> PUECH, Michel [FR/FR]; 11, rue Bertin Poirée, F-75001 Paris (FR).  <b>(74) Mandataires:</b> MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> USE OF AN ULTRASONIC TRANSDUCER FOR ECHOGRAPHIC EXPLORATION OF HUMAN OR ANIMAL BODY TISSUES OR ORGANS IN PARTICULAR OF THE EYEBALL POSTERIOR SEGMENT  <b>(54) Titre:</b> UTILISATION D'UN TRANSDUCTEUR ULTRASONORE POUR L'EXPLORATION ECHOGRAPHIQUE DE TISSUS OU ORGANES DE CORPS HUMAIN OU ANIMAL NOTAMMENT DE SEGMENT POSTERIEUR DU GLOBE OCULAIRE  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns the use of an ultrasonic transducer with high frequency and long focus for producing an apparatus and the implementation of a method for exploring human or animal body tissues or organs. More particularly, it concerns the use of a transducer with nominal excitation frequency higher than 20 MHz, preferably ranging between 50 and 80 MHz, with long focus greater than 10 mm, preferably of the order of 25 mm, for producing an apparatus for the echographic exploration of the eyeball, in particular of the eyeball posterior segment and more particularly of the macular region.  <b>(57) Abrégé</b>  La présente invention concerne l'utilisation d'un transducteur ultrasonore à fréquence élevée et à focalisation longue pour la réalisation d'un appareil et la mise en oeuvre d'un procédé d'exploration échographique de tissus ou d'organes du corps humain ou animal. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation d'un transducteur ultrasonore de fréquence nominale d'excitation supérieure à 20 MHz, de préférence comprise entre 50 et 80 MHz, à focalisation longue supérieure à 10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, pour la réalisation d'un appareil d'exploration échographique du globe oculaire, en particulier du segment postérieur du globe oculaire et plus particulièrement de la région maculaire.		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

UTILISATION D'UN TRANSDUCTEUR ULTRASONORE POUR L'EXPLORATION ECHOGRAPHIQUE DE  
TISSUS OU ORGANES DE CORPS HUMAIN OU ANIMAL NOTAMMENT DU SEGMENT POSTERIEUR DU  
GLOBE OCULAIRE

5 La présente invention concerne l'utilisation d'un transducteur ultrasonore à  
fréquence élevée et à focalisation longue pour la réalisation d'un appareil et la  
mise en œuvre d'un procédé d'exploration échographique de tissus ou organes  
du corps humain ou animal, notamment du globe oculaire, en particulier du  
segment postérieur du globe oculaire, et plus particulièrement de la région  
10 maculaire.

C. Pavlin et F. Foster ont, les premiers, publié une série de travaux sur  
l'exploration oculaire par un appareil échographique de haute fréquence  
(50 MHz).

15

Depuis leurs premières publications sur un appareil de laboratoire en 1990 (C.J.  
PAVLIN, M.D. SHERAR, F.S. FOSTER : Subsurface ultrasound microscopic  
imaging of the intact eye. Ophthalmology 97 : 244,1990 et C. J. PAVLIN, M.  
EASTERBROOK, J.J. HURWITZ, K. HARASIEWICZ, F. STUART FOSTER :  
20 Ultrasound biomicroscopy in the assessment of anterior scleral disease.  
American journal of Ophtalmology, November, 1993 ; 116 : 628-635), de  
nombreux travaux ont poursuivi cette innovation, avec apparition d'un appareil  
commercialisé par la firme Humphrey-Zeiss sous le nom d'U.B.M. (Ultrasound  
BioMicroscopy). De nombreux auteurs se sont alors emparés de la technique  
25 pour multiplier les publications sur l'exploration bidimensionnelle du segment  
antérieur in vivo.

Sous l'impulsion de J. Coleman, plusieurs articles de R. Silverman, N. Allemann  
et D. Reinstein ont dépassé le stade de la seule imagerie 2D pour lui associer  
30 une analyse du contenu fréquentiel.

La principale innovation de cette échographie de haute fréquence réside dans le fait que sa résolution axiale et latérale est d'environ 50  $\mu\text{m}$ , avec la possibilité d'explorer les tuniques superficielles oculaires, in vivo, de façon comparable à une coupe histologique macroscopique.

5

La principale limitation de la technique est liée à la faible profondeur d'analyse des systèmes expérimentaux ou commerciaux. La plupart des publications sont faites avec des fenêtres de 4 mm de large sur 4 mm de profondeur, ce qui cantonne les observations au segment antérieur oculaire, sans atteindre la face postérieure du cristallin, ou bien, à la partie toute antérieure du segment postérieur, en décalant le transducteur sur la pars plana. En effet, plus la fréquence du faisceau ultrasonore augmente, plus son atténuation, par les milieux traversés, se majore.

10

15 S'il apparaît donc irréaliste d'espérer obtenir une résolution de 50 microns au niveau rétinien, avec des transducteurs de 50 à 80 MHz, notre souci a été l'amélioration sensible de la résolution des images du segment postérieur. En effet, en comparant l'œil à un appareil photographique, si le segment antérieur joue le rôle de l'objectif avec son lot de problèmes optiques, le segment postérieur détermine les potentialités visuelles, grâce au tissu essentiel que représente la rétine jouant le rôle de pellicule photographique.

20

La nécessité d'améliorer la qualité de l'exploration rétinienne est liée à deux notions d'importance :

25

- il n'existe pas, à l'heure actuelle, de possibilité de réaliser des greffes de rétine, malgré des travaux de recherche encourageants, alors que le remplacement des éléments essentiels du segment antérieur est possible (greffe de cornée, opération de la cataracte),

30

- la plus forte concentration de cellules visuelles rétiniennes se situe sur une très faible surface appelée macula. De son intégrité dépendent les capacités visuelles.
- 5 Son exploration est, le plus souvent pratiquée, par des moyens optiques, comme la biomicroscopie et l'angiographie. Ces explorations sont cependant limitées par les problèmes de transparence des milieux oculaires (cataracte, hémorragies) et ne fournissent qu'une imagerie plane de la rétine.
- 10 L'échographie en mode B donne une image en coupe de la rétine, et explore, de façon plus précise, les relations vitréo-rétiniennes. Cependant, si la résolution des appareils de 10 MHz est suffisante pour explorer la rétine dans son ensemble, elle ne permet pas une analyse de la région maculaire aussi fine que l'angiographie.
- 15 En outre, il est possible de réaliser un examen du segment antérieur par échographie à 10 MHz, il faut pour cela réaliser une immersion avec des cupules appropriées, afin de ramener, sur le segment antérieur, la zone focale située à 23 mm.
- 20 Cependant, depuis l'apparition des appareils de haute fréquence, la différence de résolution des images est telle, que l'exploration du segment antérieur par échographie 10 MHz est reléguée au second plan.
- 25 Le seul appareil commercialisé au niveau mondial (UBM) est un appareil de 50 MHz qui fournit des images 2D sur une profondeur maximale de 4mm avec une résolution axiale de 50 microns. De plus, cet échographe affiche une fenêtre de visualisation limitée à 4 mm de large, insuffisante pour explorer le segment antérieur en entier, sur une seule coupe de B-scan. La possibilité de
- 30 produire des images 3D, et de réaliser une caractérisation tissulaire, n'a pas été prévue par le fabricant.

- Les premiers travaux de C. Pavlin et S. Foster en 1990, ont été réalisés avec un appareil de laboratoire utilisant des sondes de 50 à 100 MHz afin de produire une imagerie 2D du segment antérieur. Grâce à cet appareil, différents travaux d'exploration ont été publiés concernant l'anatomie et la physiologie du segment antérieur (C.J. PAVLIN, J.A. McWHAE, J.A. McGOWAN, F.S. FOSTER. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. Ophthalmology 99 : 1222,1992 et C. TELLO, T. CHI, G. SHEPPS, J. LIEBMANN, R. RITCH : Ultrasound biomicroscopy in pseudophakic malignant glaucoma. Ophtalmology, September 1993 ; volume 100, 9 : 1330-1334.), avec notamment l'étude de l'angle irido-cornéen et de ses variations morphologiques, dans les pathologies glaucomateuses. Plusieurs publications ont imagé les tumeurs de l'iris, avec des coupes en B-scan d'une résolution de 50 à 60 microns, permettant de visualiser l'échostructure de ces lésions, ainsi que de mieux en définir leurs limites (C.J. PAVLIN, J.A. McWHAE, J.A. McGOWAN, F.S. FOSTER. : Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. Ophthalmology 99 :1222,1992 et L. ZOGRAFOS, L. CHAMOT, L. BERCHER : Contribution of ultrasound biomicroscopy to conservative treatment of anterior uveal melanoma. Klin. Monast. Augen. 1996; 208(5) :414-7).
- Les mêmes auteurs ont montré que l'accès au segment antérieur avec une haute résolution permettait la surveillance des patients après chirurgie de la cataracte avec par exemple, la surveillance de la position des implants intra-oculaires. De même, après les interventions pour glaucome, le contrôle de la fonctionnalité du geste chirurgical a représenté un grand progrès.
- La version commerciale de cet appareil (UBM de Zeiss-Humphrey) a servi de base à de très nombreuses publications internationales, comme celles de C. Tello sur la physiologie du glaucome pigmentaire et du glaucome malin (C. TELLO, T. CHI, G. SHEPPS, J. LIEBMANN, R. RITCH : Ultrasound biomicroscopy in pseudophakic malignant glaucoma. Ophtalmology, September 1993 ; volume 100, 9 : 1330-1334.).



L'équipe de J. Coleman a utilisé un appareil de recherche avec un transducteur de 60 MHz à partir duquel, R. Silverman et D. Reinstein ont publié en 1992 et 1993 (D. Z. REINSTEIN, R. H. SILVERMAN, S. L. TROKEL, D. J. COLEMAN : Corneal pachymetric topography. *Ophtalmology*, March 1994 ; volume 101, 3 : 432-438. et D. Z. REINSTEIN, R. H. SILVERMAN, M. J. RONDEAU, D. J. COLEMAN : Epithelial and corneal measurements by high-frequency ultrasound digital signal processing. *Ophtalmology*, January 1994 ; volume 101, 1 : 140-146.) plusieurs travaux sur l'amélioration de l'exploration cornéenne avec utilisation de traitements du signal, permettant, par exemple, de réaliser des cartographies cornéennes représentant les épaisseurs des différentes couches cornéennes avec une résolution de 2 microns.

Cette même équipe ayant déjà été une des plus avancée en matière de caractérisation tissulaire des tumeur oculaires par échographie 10MHz dans les années 70 et 80 (D.J. COLEMAN, F.L. LIZZI. : Computerised ultrasonic tissue characterisation of ocular tumors. *AM.J. Ophthalmol.* 1983 ; 96 : 165-75), il était naturel que, par la voie de N. Allemann, les premières publications sur l'analyse quantitative du segment antérieur à haute fréquence soient issus de ce même laboratoire en 1993 (N. ALLEMAN, W. CHAMON, R. H. SILVERMAN, D. T. AZAR, D.Z. REINSTEIN, W.J. STARK, D.J. COLEMAN : High-frequency ultrasound quantitative analyses of corneal scarring following excimer laser keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 968-973 et N. ALLEMAN, R. H. SILVERMAN, D. Z. REINSTEIN, D.J. COLEMAN : High-frequency ultrasound imaging and spectral analysis in traumatic hyphema. *Ophtalmology*, September 1993 ; volume 100, 9 : 1351-1357).

En 1995, R. Silverman publiait une reconstitution 3D des images paramétriques de rétrodiffusion réalisées à 50 MHz de différentes pathologies du segment antérieur (R.H. SILVERMAN ET AL. : Three dimensional high frequency ultrasonic parameter imaging of anterior segment pathology. *Ohthalmology*, 1995, 102, 837-843).

En ce qui concerne l'analyse du segment postérieur par échographie de haute fréquence, la revue de la littérature ne retrouve que quatre publications, toutes réalisées avec un UBM sur la partie très antérieure du segment postérieur :

- 5 • T. Boker (T. BOKER, M. SPITZNAS. : Ultrasound biomicroscopy for examination of the sclerotomy site after pars plana vitrectomy. Am. J. Ophthalmol. 1994 :15 ; 118(6) :813-5) en 1994 publie une étude du site de sclérotomie après vitrectomie par la pars plana.
- 10 • En 1995, C. Azzolini (C. AZZOLINI , L. PIERRO, M. CODENOTTI, F. BANDELLO , R. BRANCATO. : Ultrasound biomicroscopy following the intraocular use of silicone oil. International Ophthalmology 1995-96, 19(3) :191-5) a imagé la présence de résidus de silicone intra -vitréen dans la partie antérieure de la cavité vitrénne.
- 15 • En 1996, L. Zografos (L. ZOGRAFOS, L. CHAMOT, L. BERCHER :. Contribution of ultrasound biomicroscopy to conservative treatment of anterior uveal melanoma. Klin. Monast. Augen. 1996; 208(5) :414-7) a publié une étude par UBM de 55 cas de mélanomes de l'uvée situés au
- 20 contact ou à proximité du corps ciliaire. La conclusion de ce travail fait apparaître que la forte atténuation du signal ultrasonore de haute fréquence limite l'utilisation de l'UBM aux structures situées dans le voisinage direct de la paroi oculaire. Cependant la contribution de l'échographie de haute
- 25 fréquence, dans le suivi des mélanomes de l'uvée après traitement conservateur, est apparue comme considérable.
- A. Minamoto, en 1997, (A. MINAMOTO, K.E. NAKANO , S. TANIMOTO. : Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of persistent hypotony after vitrectomy. Am. J. Ophthalmol. 1997 ;123(5)711-3) étudie le décollement du
- 30 corps ciliaire, situé à la jonction entre segment antérieur et segment postérieur, en cas d'hypotonie après vitrectomie.

De nombreuses publications ont pour sujet l'étude du segment postérieur en échographie 10 MHz, avec notamment l'exploration de la région maculaire.

La revue récente de la littérature internationale ne retrouve aucune publication  
5 sur l'exploration de la région maculaire par échographie de fréquence plus élevée que les sondes de 10 MHz couramment utilisés.

L'originalité de notre travail réside dans l'amélioration de la résolution d'analyse  
de la macula, qui permet d'améliorer l'iconographie 2D in vitro avec possibilité  
10 de produire des images 3D.

De façon tout à fait surprenante, on a constaté que l'analyse en échographie  
haute fréquence du segment postérieur du globe oculaire, considérée comme  
impossible avec les appareils existants, à cause de leur limite de pénétration  
15 tissulaire de 4 à 5 millimètres de profondeur était en fait réalisable grâce à  
l'utilisation d'une sonde de 50 MHz focalisée à environ 25 mm. L'analyse du  
segment postérieur du globe oculaire et, en particulier, de la région maculaire a  
donc été rendue possible, dans d'excellentes conditions, grâce à la présente  
invention.

20

C'est pourquoi la présente invention concerne l'utilisation d'un transducteur  
ultrasonore de fréquence nominale d'excitation supérieure à 20 MHz, de  
préférence comprise entre 50 et 80 MHz, à focalisation longue supérieure à  
10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, pour la réalisation d'un appareil  
25 d'exploration échographique de tissus ou organes du corps humain ou animal,  
notamment du globe oculaire, en particulier du segment postérieur du globe  
oculaire et plus particulièrement de la région maculaire, ainsi que des tissus  
situés en arrière du globe oculaire comme les muscles oculomoteurs, la graisse  
orbitaire et le nerf optique.

30

A titre d'exemple de tissus ou d'organes susceptibles d'être explorés dans le cadre de la présente invention, on peut citer les différentes couches de la peau, les muscles et les tendons, la thyroïde, le foie et le pancréas.

- 5 L'invention concerne également l'utilisation d'un transducteur ultrasonore, décalé sur la pars plana pour éviter l'absorption du faisceau ultrasonore par le cristallin de l'œil, lorsque l'on souhaite explorer le segment postérieur du globe oculaire ainsi que les tissus situés en arrière dudit globe oculaire.
- 10 De façon préférentielle, le transducteur ultrasonore est décalé sur la pars plana pour éviter l'absorption du faisceau ultrasonore par le cristallin de l'œil.

Enfin, la présente invention s'étend également à un appareillage d'exploration échographique comportant un système émetteur-récepteur haute fréquence (20  
15 à 200 MHz) couplé à un transducteur ultrasonore à focalisation longue supérieure à 10 mm de préférence de l'ordre de 20 mm, et un système d'amplification et de mémorisation du signal radiofréquence restituée après l'exploration, de préférence associé à un système enregistreur du signal amplifié et/ou à un système de traitement du signal sous forme d'images, et/ou  
20 à un système de traitement du signal en vue de réaliser une caractérisation tissulaire.

Selon une caractéristique avantageuse de la présente invention, un tel appareil comprend un transducteur ultrasonore agencé sous la forme d'une sonde  
25 pilotée de manière à se déplacer à proximité de la paroi antérieure oculaire. Ce déplacement peut être réalisé selon deux axes orthogonaux, ou encore selon un déplacement arciforme.

Cette sonde peut être focalisée selon un troisième axe orthogonal aux deux  
30 axes orthogonaux de déplacement, ou être focalisée sans déplacement à l'aide d'un système de focalisation électronique.

Avantageusement selon l'invention, la sonde peut être protégée par une membrane en matière plastique.

On décrira, ci-après, les matériels et les méthodes expérimentales utilisées, notamment en référence aux dessins annexés illustrant les principaux résultats observés.

L'expérimentation a été conduite sur différents types de globes oculaires.

10 Les globes oculaires d'animaux :

Les premiers tests ont été réalisés sur des globes de lapins de Nouvelle-Zélande prélevés immédiatement après leur euthanasie par surdose de pentobarbital. Avant leur analyse échographique, ils ont été placés dans une solution de Chlorure de Sodium à 9/1000 et positionnés sous le capteur, par un dispositif d'immobilisation permettant d'observer les mêmes régions d'intérêt avec différents capteurs. Ces globes ont servis à la comparaison des capteurs avec une focalisation sur la cornée et le segment antérieur.

20 Des yeux de porc fixés dans une solution de Bouin ont été utilisés pour les premiers essais de la sonde de 50 MHz focalisée à 25mm. En effet, ces globes oculaires ont une taille très voisine des globes oculaires humains et représentent un bon modèle pour l'exploration du segment postérieur.

25 Les globes oculaires humains :

Nous avons utilisé 6 globes oculaires humains prélevés sur trois personnes différentes décédées après avoir légué leurs corps à la Science :

- 30 • Les globes 1 et 2 provenaient d'un homme de 75 ans décédé 2 mois avant l'énucléation sans pathologie particulière.

- Les globes 3 et 4 provenaient d'une femme de 48 ans décédée par accident vasculaire cérébral, 14 jours avant l'énucléation .
- Les globes 5 et 6 provenaient d'un homme de 41 ans décédé par accident de la voie publique, 7 jours avant l'énucléation.

5

La conservation de ces corps a utilisé la congélation, ce qui a entraîné des artefacts oculaires notables sur la cornée, sous forme de stries cornéennes blanchâtres, ainsi que sur le vitré, sous forme de fibres intra-vitréennes.

10 L'énucléation a été réalisée par dissection conjonctivale au limbe, crochetage et section des muscles oculomoteurs sans exercer de traction sur le globe lui même, puis section du nerf optique et des artères et nerfs ciliaires postérieurs au ciseau courbe à bout mousse.

15 Pour chaque paire d'yeux, l'un des globes a été immédiatement placé dans du sérum physiologique pour être étudiés frais, dans l'heure qui a suivi l'énucléation. En fin d'étude échographique, l'œil frais a été fixé par une solution de Bouin, au plus tard le soir même de l'énucléation.

20 Le second globe a été immédiatement fixé dans une solution de Bouin au moment du prélèvement afin d'être analysé de façon différée.

25 L'aspect des 6 globes était macroscopiquement comparable, avec une importante hypotonie, nécessitant un remplissage oculaire au sérum par seringue à insuline pour leur redonner une forme sphérique. Nous avons réalisé une injection de quelques centimètres cubes dans la cavité vitrénne, par une injection en pars plana pour éviter de provoquer un décollement de rétine hyatrogène. Puis nous avons complété le remplissage oculaire par une injection de sérum en chambre antérieure, réalisée en incision cornéenne inverse autoétanche. Cette dernière injection a pour but d'éviter un déplacement du

30 cristallin vers l'avant sous l'effet d'une seule injection intra-vitrénne, avec comme conséquence la fermeture artificielle de l'angle irido-cornéen et l'aplatissement de la chambre antérieure.

Chaque globe a été analysé par échographie classique (10 MHz) puis, avec le microscope ultrasonore (50 MHz). Après leur fixation, les globes oculaires humains ont été adressés au laboratoire pour analyse histologique.

- 5 On décrira, ci-après, brièvement les différents appareils utilisés.

#### Le microscope ultrasonore

- 10 Les différents transducteurs de PVDF (Copolymère de fluorure de vinylidène) sont excités par un émetteur/récepteur (Panametrics 5900) pour générer un faisceau ultrasonore de large bande.

- 15 Le signal ultrasonore rétrodiffusé est amplifié puis digitalisé à une fréquence d'échantillonnage de 400 MHz sur 8 bits, par un oscilloscope Lecroy 9450A. Pour chaque acquisition, le signal est moyenné par l'oscilloscope afin d'améliorer le rapport signal/bruit. Ensuite un ordinateur PC Dell 486 traite les A-scan et reconstruit les images en mode B, après calcul de l'enveloppe du signal radio fréquence par transformée de Hilbert.

- 20 Des moteurs (Microcontrôle Newport) à pas de haute précision (0.1  $\mu\text{m}$ ), se déplaçant dans deux axes de translation perpendiculaires X et Y, permettent d'acquérir des informations tridimensionnelles. Ces moteurs sont pilotés par le PC.

- 25 Pour les acquisitions en trois dimensions du segment postérieur, le pas de déplacement en X a été choisi tous les 100  $\mu\text{m}$  avec un pas de 200  $\mu\text{m}$  sur l'axe des Y.

- 30 Le champ d'acquisition était en moyenne de 14 mm (sur l'axe des X), sur 8 mm (sur l'axe de Y). Avec 140 lignes sur l'axe des X et 40 lignes sur l'axe des Y. Chaque ligne comportait 2000 ou 4000 points en fonction de la fréquence d'échantillonnage (200 ou 400 MHz).

La profondeur d'acquisition était en moyenne de 8mm.

Les transducteurs en PVDF :

5 Pour l'exploration spécifique du segment antérieur nous avons utilisé des sondes de distance focale assez courte :

- 10 • Sonde Krautkramer de 80 MHz d'émission avec une distance focale de 7,5 mm un diamètre de 3 mm et une fréquence centrale à la focale de 60MHz. Sa résolution axiale est de 20 à 30  $\mu\text{m}$ , avec une résolution latérale de 60 à 80  $\mu\text{m}$ .
- 15 • Sonde Sofratest de 33 MHz d'émission avec une distance focale de 12.5 mm, un diamètre de 6 mm et une fréquence centrale à la focale de 26 MHz. Sa résolution axiale est de 64  $\mu\text{m}$ , avec une résolution latérale de 120  $\mu\text{m}$ .

20 Pour l'exploration rétinienne nous avons utilisé une sonde qui possède une distance focale suffisante pour que le faisceau ultrasonore puisse traverser le globe oculaire par la pars plana. Il s'agit d'une sonde Panametrics de 50 MHz d'émission avec une distance focale de 25 mm., un diamètre de 6 mm et une fréquence centrale à la focale de 28 MHz. Sa résolution axiale est de 70  $\mu\text{m}$  pour 125  $\mu\text{m}$  de résolution latérale, à la focale, dans le sérum physiologique.

25 Avantageusement selon l'invention, toutes ces sondes ont été isolées du bain d'immersion par un film ou membrane en matière plastique (du type film alimentaire), recouvrant le transducteur afin d'éviter l'altération de la partie active de ce transducteur par contact avec la solution de couplage entre le globe oculaire et la sonde échographique.

30

Actuellement, dans les appareils de type connu, les sondes utilisées sont plongées directement dans le bain d'immersion sans protection particulière du



transducteur. Ceci nécessite obligatoirement la stérilisation ultérieure du transducteur avant toute nouvelle utilisation. Une telle stérilisation n'est pas réalisée de manière complètement efficace.

5 L'appareil échographique 10 MHz

Les images rétinienne obtenues par le banc de haute fréquence sont comparées aux images obtenues en échographie classique 10 MHz dont la sonde est focalisée à 23 mm, avec une résolution axiale et latérale d'environ 1  
10 mm. Cette exploration est la seule disponible en pratique courante.

Nous avons iconographié les globes prélevés avec un appareil Compact (Société B.V.I.) juste avant l'acquisition des données par le microscope ultrasonore. Cet appareil fait partie des échographes oculaires les plus  
15 performants à l'heure actuelle.

L'analyse de la réponse en fréquence des signaux provenant de la paroi postérieure :

20 Nous avons analysé les images rétinienne obtenues par le biomicroscope ultrasonore, pour connaître la réponse en fréquence de la paroi postérieure. Afin d'analyser de façon spécifique la réponse en fréquence de la paroi oculaire postérieure, il nous a fallu sélectionner une zone d'intérêt.

25 En revenant au signal radio fréquence, nous avons sélectionné, pour chaque globe, dix images prises au hasard. Les différents A-scan de ces images ont été seuillés, afin de détecter le premier pic pariétal. A partir de ce premier pic, la ligne de A-scan a été translatée vers le zéro, avec report de la partie vitrénne en fin de ligne, où l'on a attribué une valeur nulle à tous les points. Ce seuillage  
30 avec réduction, a permis de passer d'une image pariétale concave vers l'avant en mode B, à une image pariétale verticale, débutant à zéro. Cette étape

permet une meilleure sélection de la fenêtre d'analyse, focalisée sur la partie antérieure de la paroi maculaire.

Une transformée de Fourier rapide (FFT) nous a permis de passer dans le  
5 domaine fréquentiel pour analyser ligne par ligne la réponse fréquentielle.

Pour s'assurer que les point analysés correspondaient bien à des points pariétaux nous avons fenêtré l'analyse à partir du point 100 jusqu'au point 128 pour analyser plutôt la partie antérieure de la paroi postérieure où se situe la  
10 rétine. C'est ainsi que nous avons obtenu la courbe de réponse en fréquence, ligne par ligne, pour la fenêtre considérée.

Pour chaque coupe, toutes les lignes ont été moyennées. Puis nous avons fait la moyenne sur 10 coupes, prises au hasard sur chaque œil.

15

### Imagerie rétinienne 3D

L'acquisition des images rétinienne a été réalisée grâce au microscope ultrasonore avec un balayage linéaire suivant les axe X et Y. Les données  
20 obtenues ont été traitées de deux façons pour améliorer la restitution des images, avec le souci d'une présentation facilement reconnaissable par le clinicien.

La première présentation des données a utilisé une représentation en C-scan  
25 qui permet de donner une image plane du fond d'œil exploré par échographie. Nous avons étudié, de façon comparative, les différentes possibilités d'aboutir à une image maculaire compréhensible par les ophtalmologistes qui sont habitués à des représentations rétinienne de type angiographique. Le fond d'œil y est retranscrit sous la forme d'une photographie à plat, alors que la  
30 rétine suit une concavité à ouverture antérieure.

Le C-scan permet, à partir d'une acquisition échographique 3D, d'extraire les plans transverses aux axes X et Y. En sélectionnant une fenêtre de plusieurs de ces plans parallèles, le C-scan va réduire l'information en une seule image plane, après avoir utilisé un opérateur de type maximum, minimum, moyenne  
5 ou médiane sur l'amplitude du signal.

La deuxième représentation des données a utilisé une station Silicon Graphics travaillant sous Unix, avec le logiciel AVS. La séquence de traitement suivante :

- Lecture des données
- 10 • Moyennage sur 49 points puis réduction des données en conservant 1 valeur sur 7, de façon à réduire la taille des images qui étaient sur-échantillonnées.
- Conversion des valeurs de l'échelle -32000 à + 32000 en échelle de 0 à 255 niveau de gris.
- 15 • Seuillage : avec un seuil de 15 appliqué sur les valeurs de 0 à 255 pour faire ressortir les zones d'intérêt .
- Opération d'ouverture morphologique, avec un élément structurant horizontal de 31 pixels de long, afin de supprimer les images vitréennes liées à des brides intra-vitréennes venant au contact de la rétine.
- 20 • Opération d'ouverture morphologique avec un élément structurant vertical de 3 pixels de long, pour supprimer les artefacts liés à des attaches vitréo-rétiniennes.
- Remplissage des trous de taille inférieure à 200 pour les objets noirs. (Basé sur l'étiquetage des pixels par régions connexes puis suppression des petits  
25 îlots).
- Elimination des objets de taille inférieure à 500 pixels pour les objets blancs. Ces deux dernières opérations ont pour but de supprimer les petits îlots de pixels noirs ou blancs, de façon à ne retenir que le contour rétinien qui représente la séparation entre la cavité vitrénne et la paroi oculaire  
30 postérieure.
- Opération de fermeture mathématique en croix pour réduire l'irrégularité des contours.

- Visualisation 3D de la surface des objets ainsi obtenus. La représentation des images a été restituée par une imprimante laser couleur.

## Histologie

5

Les 6 globes humains ont été adressés au laboratoire d'anatomocytopathologie oculaire de l'Hôtel Dieu de Paris.

10 Tous les yeux ont été fixés dans le Bouin, la moitié immédiatement après le prélèvement, l'autre moitié après analyse échographique sur globe frais sans dépasser 12 heures entre le prélèvement et la fixation.

15 Les globes ont été techniques par découpe et inclusion dans la paraffine puis des coupes semi-fines (2  $\mu$ m d'épaisseur) ont été réalisées avec un ultramicrotome (Reichert OMU).

Après coloration des différentes lames au HES l'analyse a été conduite au microscope optique.

20 Lors de l'exploration du segment postérieur, on a observé les résultats suivants.

25 La possibilité d'utiliser une sonde de 50 MHz focalisée à 25 mm (28 MHz à la focale) nous a permis de positionner le transducteur sur la pars plana des différents globes animaux puis humains de façon à jeter les bases d'une exploration maculaire in vivo, non invasive, utilisable en pratique courante.

30 Le faisceau ultrasonore traverse, dans un premier temps, la paroi oculaire périphérique, puis toute la cavité vitrénne pour arriver enfin au niveau de la paroi oculaire postérieure. En positionnant le globe de façon à exposer la pars plana nasale en regard du transducteur, l'exploration postérieure se fait directement sur la zone maculaire située en temporal de la papille. Cette papille

est un repère identifiable en échographie 10 MHz comme à plus haute fréquence.

5 Les premiers essais réalisés sur globe de porc fixé ont permis de visualiser la paroi postérieure, malgré la mauvaise qualité du tissu rétinien après fixation. Cependant, les tests réalisés nous ont aidé à régler les différents paramètres de la chaîne d'acquisition des données échographiques, pour optimiser les résultats de l'exploration sur globe humain.

10 Les meilleures images ont été obtenues avec la sonde Panametrics de 50 MHz focalisée à 25 mm, connectée au générateur dont le damping était réglé à 50 ohms, la puissance à 2 microjoules. L'oscilloscope Lecroy réalisait un moyennage sur 30 mesures par point.

15 Les moteurs se déplaçaient tous les 100 microns sur l'axe des X et tous les 200 microns sur l'axe des Y lorsqu'une acquisition 3D était lancée.

20 La longueur axiale des globes oculaires humains étant en moyenne de 23,5 mm, le positionnement du transducteur à l'ora serrata permet d'amener la focale de la sonde sur la rétine maculaire. L'analyse de coupes réalisées sur les globes 1 et 2 comparées aux coupes maculaires obtenues par échographie 10 MHz montre une meilleure résolution des images dues à la sonde Panametrics de 50 MHz. :

25 La Figure 1 montre la comparaison entre l'image d'une coupe B-scan classique 10 MHz (cliché du haut) où l'on peut noter sur le globe N° 1 la présence d'un remaniement vitréen avec légères ondulations de la paroi rétinienne.

30 L'image maculaire de plus haute fréquence (cliché du bas), montre une des premières images que nous avons obtenues avec un pli rétinien que l'on devine en inférieur de la coupe. Sur ce pli rétinien s'attache une fine bride de vitré.

Les images obtenues sur les globes 3, 4, 5 et 6 sont encore plus démonstratives :

La Figure 2 montre une coupe échographique de 10 MHz passant par la région maculaire du globe N° 6 avec petite ondulation de la paroi postérieure.

La coupe de haute fréquence passant par la même zone, montre de façon plus précise la déformation de la paroi postérieure avec présence de tractions vitréennes insoupçonnées par l'échographie classique.

10

Il est à noter que ces images échographiques ont été obtenues avec une sonde de haute fréquence recouverte par un film ou une membrane en matière plastique, alors que la sonde de l'appareil actuellement commercialisé pour l'exploration du segment antérieur utilise des transducteurs non protégés vis-à-vis du bain d'immersion.

15

#### Analyse de la réponse en fréquence des signaux rétinien

En connaissant la fréquence d'émission de la sonde Panametrics (50 MHz), ainsi que sa fréquence maximale à la focale dans le sérum (28 MHz), nous avons voulu mesurer la fréquence maximale véritablement retrouvée au niveau de la focale après traversée des milieux oculaires. En effet, de cette fréquence dépend la résolution spatiale des images du segment postérieur. Après seuillage à 100 des lignes radio fréquence et report à zéro du premier point rétinien, la FFT nous a permis de retrouver une courbe moyenne des réponses en fréquence de chaque image rétinienne.

20

25

En réalisant cette opération sur dix coupes prises au hasard pour chacun des 6 globes oculaires, on obtient la valeur moyenne de 21 MHz qui est légèrement inférieure aux 28 MHz de cette même sonde, mesurés à la focale dans du sérum. Cette modification en fréquence du signal est due à la traversée des structures oculaires par l'onde ultrasonore (paroi limbique et cavité vitréenne,

30

dont la structure collagénique atténuante a été dégradée par les remaniements post mortem liés à l'autolyse des tissus et à la congélation des corps).

Les globes 3 et 4 ont une réponse en fréquence plus élevée (22,033 et 21,638 MHz ) : peut être expliquée par un meilleur état vitréen qui produirait une atténuation moins marquée du faisceau ultrasonore.

Ce résultat prouve que le microscope ultrasonore utilisé pour cette étude, permet d'obtenir, au niveau de la paroi postérieure des globes humains analysés, une fréquence de 21 MHz, au moins égale à deux fois la fréquence couramment retrouvée avec les sondes classiques de 10 MHz dont l'atténuation en fréquence du signal est beaucoup plus réduite.

Les 21 MHz obtenus à la focale avec notre appareil, nous permettent d'obtenir une résolution au moins deux fois meilleure pour l'exploration de la paroi oculaire postérieure, que la résolution de l'appareil 10 MHz classique.

L'acquisition 3D a permis d'appliquer sur les différents globes oculaires humains la représentation par C-scan qui donne une vue à plat du fond d'œil.

La Figure 3 montre les différents C-scan obtenus en faisant varier le paramètre d'amplitude sélectionné dans la fenêtre. C'est la valeur médiane appliquée à l'amplitude du signal qui donne la meilleure information. Il s'agit de l'exemple du globe N° 3, pour lequel, nous avons sélectionné une fenêtre de 900 plans qui correspond à la partie antérieure de la paroi oculaire postérieure avec, à sa surface, la couche rétinienne.

- L'image du haut montre l'application d'un opérateur de type minimum aboutissant à une image difficilement interprétable.

- La deuxième image correspond à l'application d'un opérateur de type maximum sur les mêmes 900 plans avec apparition d'une image floue.

- La troisième image est le résultat de l'opérateur de type moyenne qui permet d'identifier l'aspect du fond d'œil ressemblant à l'observation que les ophtalmologistes font en pratique courante avec les différentes loupes d'examen. Il est possible de reconnaître en haut de l'image une structure arrondie hypo-échogène qui correspond à la papille optique. Partant de la papille, il est possible de reconnaître une «coulée» plus échogène se dirigeant, de façon oblique en bas et à gauche ; cette image correspond au pli rétinien le plus important retrouvé sur les différents B-scan passant par cette zone .

10

- La dernière image est la meilleure traduction que nous ayons obtenue, pour rendre compte, de façon didactique, de l'état rétinien maculaire. Cette image a été obtenue en appliquant un opérateur de type médiane sur les mêmes 900 plans de cette acquisition. Le pli rétinien et la papille apparaissent presque réels et très comparables aux images cliniques et angiographiques classiques.

15

Il est possible, grâce au C-scan, de sélectionner une fenêtre de plans situés à des profondeurs différentes pour aller, par exemple, étudier les plans sous rétiniens ou les couches papillaires profondes. Cet avantage permettra à ce système d'être très complémentaire de l'exploration angiographique en donnant des informations sur les plans profonds de la macula, quelque soient les conditions de transparence des milieux. En effet, l'interprétation des clichés angiographiques est vite limitée en cas, par exemple, d'hémorragie du vitré ou d'hémorragie dans les couches rétiniennes superficielles.

20

25

Une des applications les plus intéressantes pourra être l'exploration des membranes néovasculaires sous maculaires en cas de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age. Cette pathologie de plus en plus fréquente et très invalidante fait l'objet de traitements chirurgicaux nouveaux, et très prometteurs, recourant à l'extraction de ces membranes par dissection microscopique sous rétinienne. L'exploration angiographique, couplée à une imagerie

30



échographique de niveau histologique, donnera au chirurgien une meilleure connaissance de la forme, de l'étendue et de l'épaisseur de ces membranes, tout en précisant leurs rapports sous rétiniens. L'apport de ce type d'imagerie permettra aussi de mieux en apprécier la physiopathologie.

5

Le globe Humain N° 3 a été choisi pour servir de base à la reconstitution 3D ; en effet, ce globe est celui qui présente un pli rétinien le plus facilement identifiable.

10 La Figure 4 montre le résultat de l'impression d'une des vues 3D obtenue en fin d'application du programme AVS. Il est possible de bien identifier le pli rétinien formant un relief très net, en avant du plan rétinien. Cependant, ses contours sont irréguliers et majorés probablement par l'imperfection de la segmentation entre rétine et vitré.

15

L'intérêt d'une telle imagerie 3D est de permettre une vision plus globale des pathologies du segment postérieur, surtout lorsqu'elles entraînent un épaississement, dont il est facile de mesurer le volume. Les applications cliniques seront rapidement tournées vers les Dégénérescences Maculaires  
20 Liées à l'Age qui sont très fréquentes, mais aussi vers les tumeurs du segment postérieur. Pour ces dernières, l'avantage de notre système est de conserver toutes les informations du signal radio fréquence, afin de réaliser une étude, non seulement sur le volume et sur les extensions de ces lésions, mais aussi d'en réaliser une caractérisation tissulaire par analyse des paramètres  
25 ultrasonores d'atténuation et de diffusion.

L'analyse histologique des différents globes oculaires humains a montré de nombreuses altérations autolytiques visibles macroscopiquement sur tous les globes, avec nécrose étendue de la rétine ayant entraîné une perte de  
30 substance de la rétine antérieure, mais celle-ci reste visible au pôle postérieur où, elle semble épaissie, avec des plicatures, et des zones de décollement par artefacts. Elle est faite de couches nucléaires, entre couches très autolysées.

Cet empilement en couches permet cependant de la reconnaître sans difficulté. Les zones plissées de la rétine et d'épaississement focalisé de la rétine sont visibles de part et d'autre de la rétine juxta-papillaire, la seule qui ait résistée à l'autolyse et à l'ouverture oculaire.

5

Le plan choroïdien est bien visible, faisant suite au plan ciliaire, la choroïde ayant une structure relativement préservée, vasculaire et fibreuse, qui permet de bien la reconnaître.

10 La Figure 5 montre un exemple de comparaison entre une coupe histologique macroscopique du Globe N° 3 (cliché de gauche), avec une coupe en microscopie ultrasonore (cliché de droite), passant dans la même région maculaire .

15 Sur le cliché histologique, il est possible de reconnaître un pli rétinien assez net (A) puis, vers le haut de l'image, une série de plis rétiniens moins proéminents. L'espace sous rétinien est occupé par un matériel nécrotique (B), puis la choroïde (C) est reconnaissable par sa structure vasculaire conservée. La paroi sclérale (D) d'aspect lamellaire ne présente pas d'anomalie.

20

Sur le cliché échographique, nous retrouvons le même pli rétinien (A) qui apparaît sous la forme d'un liseré échogène, suivant les mêmes ondulations que la coupe histologique. Sous la rétine, existe un petit espace moins échogène (B), correspondant à la nécrose sous rétinienne. Plus en arrière,  
25 existe une couche arciforme plus échogène (C), correspondant à la choroïde, puis la paroi sclérale apparaît moyennement échogène ( D ).

Les différents plis rétiniens reconnus par échographie correspondent donc à des plis rétiniens post mortem avec nécrose sous rétinienne mais avec aspect  
30 préservé de la choroïde.

Les coupes histologiques comparées aux B-scan de notre microscope ultrasonore, montrent qu'il est possible de reconnaître assez nettement la couche rétinienne proprement dite, mesurée en histologie à environ 400 microns, lorsque la rétine est séparée de la choroïde par le matériel nécrotique sous rétinien qui apparaît moins échogène.

Cette résolution, comparée à la résolution des sondes de 10 MHz, représente un progrès considérable apporté par la présente invention.

10 Cela permet d'analyser les épaissements maculaires, par exemple des DMLA, dont les plis rétiniens, retrouvés sur nos globes humains prélevés, représentent un bon modèle échographique.

15 La possibilité de mieux explorer cette région essentielle de l'oeil pour la bonne qualité de la perception visuelle, permet d'espérer une utilisation de plus en plus fréquente de cette technique, d'abord, comme simple moyen d'iconographier les différentes pathologies maculaires, puis comme moyen d'analyse quantitative des informations échographiques provenant de cette région oculaire à forte densité en photorécepteurs .

20

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un transducteur ultrasonore de fréquence nominale d'excitation supérieure à 20 MHz, de préférence comprise entre 50 et 80 MHz, à focalisation longue supérieure à 10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, pour la réalisation d'un appareil d'exploration échographique de tissus ou organes du corps humain ou animal, notamment du globe oculaire, en particulier du segment postérieur du globe oculaire, plus particulièrement de la région maculaire, ainsi que des tissus situés en arrière du globe oculaire comme les muscles oculomoteurs, la graisse orbitaire et le nerf optique.
2. Utilisation d'un transducteur ultrasonore de fréquence nominale d'excitation supérieure à 20 MHz, de préférence comprise entre 50 et 80 MHz, à focalisation longue supérieure à 10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, pour la mise en œuvre d'un procédé d'exploration échographique de tissus ou organes du corps humain ou animal, notamment du globe oculaire, en particulier du segment postérieur du globe oculaire, plus particulièrement de la région maculaire, ainsi que des tissus situés en arrière du globe oculaire comme les muscles oculomoteurs, la graisse orbitaire et le nerf optique.
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le transducteur ultrasonore est décalé sur la pars plana pour éviter l'absorption du faisceau ultrasonore par le cristallin de l'œil.
4. Utilisation selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisée en ce que le transducteur ultrasonore est protégé par une membrane en matière plastique.
5. Appareil d'exploration échographique comportant un système émetteur-récepteur haute fréquence (20 à 200 MHz) couplé à un transducteur ultrasonore à focalisation longue supérieure à 10 mm, de préférence de l'ordre de 25 mm, et un système d'amplification et de mémorisation du signal

radiofréquence rétrodiffusé après l'exploration, de préférence associé à un système enregistreur du signal amplifié et/ou à un système de traitement du signal sous forme d'image, et/ou à un système de traitement du signal en vue de réaliser une caractérisation tissulaire.

5

6. Appareil selon la revendication 4, caractérisé en ce que le transducteur ultrasonore est agencé sous la forme d'une sonde pilotée de manière à se déplacer à proximité de la paroi antérieure oculaire.

10 7. Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le déplacement du transducteur ultrasonore est réalisé selon deux axes orthogonaux.

8. Appareil selon la revendication 6, caractérisé en ce que le déplacement du transducteur est un déplacement arciforme.

15

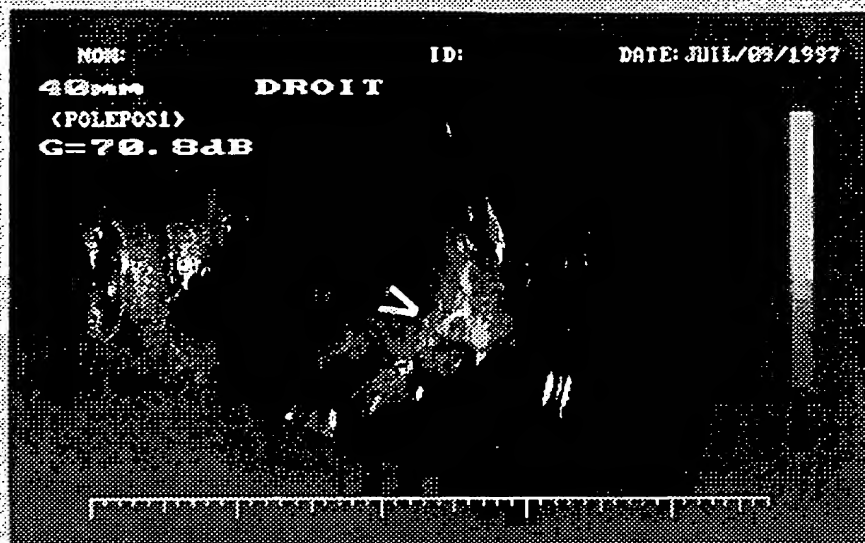
9. Appareil selon la revendication 7, caractérisé en ce que le transducteur ultrasonore est focalisé selon un troisième axe orthogonal aux deux axes orthogonaux de déplacement.

20 10. Appareil selon l'une des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que le transducteur ultrasonore est focalisé sans déplacement à l'aide d'un système électronique de focalisation.

25 11. Appareil selon l'une des revendications 5 à 10, caractérisé en ce que le transducteur ultrasonore est protégé par une membrane en matière plastique.

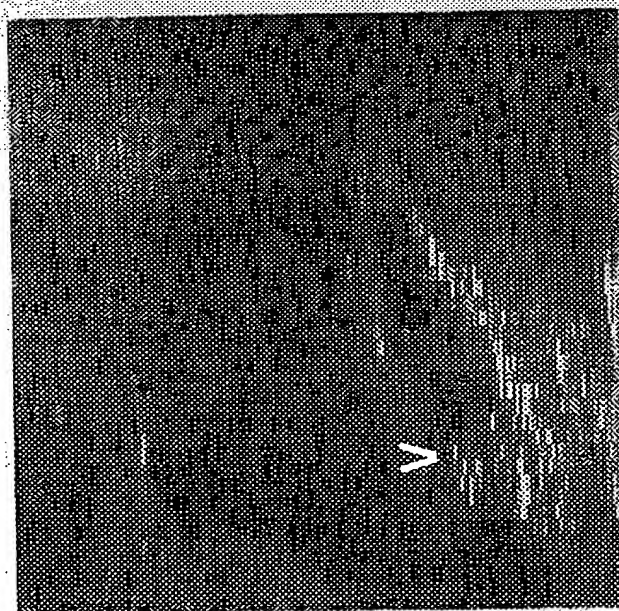
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

1/5



10mm.

FIG. 1A



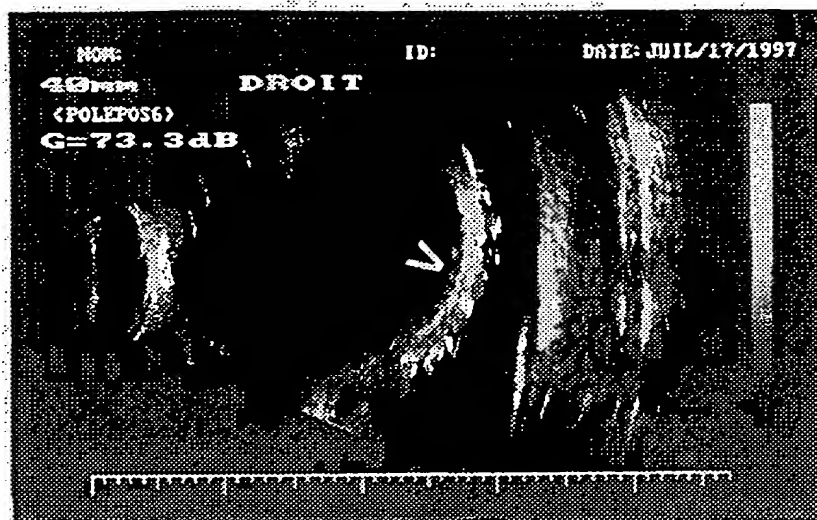
500µm

FIG. 1B

FIG. 1

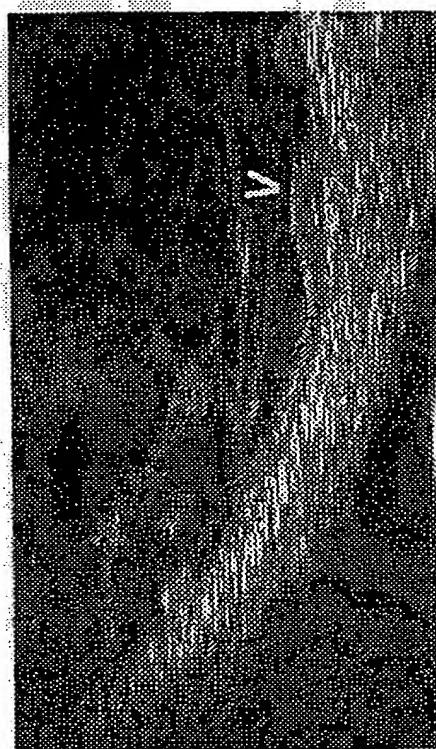
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





10mm.

FIG.2A



500µm

FIG.2B

FIG. 2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

3/5

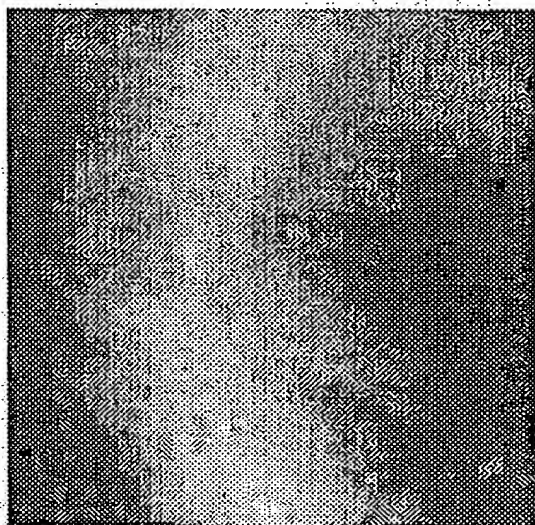


FIG. 3C

Im6 MAC3D.ENV 1210.pts CSCAN moy de 900 plans

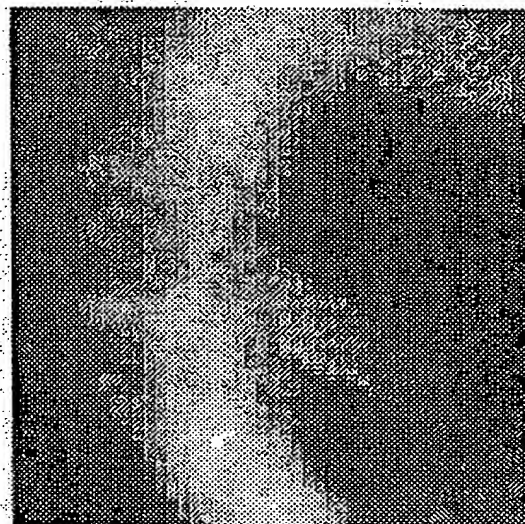


FIG. 3D

Im5 MAC3D.ENV 1210.pts CSCAN med de 900 plans

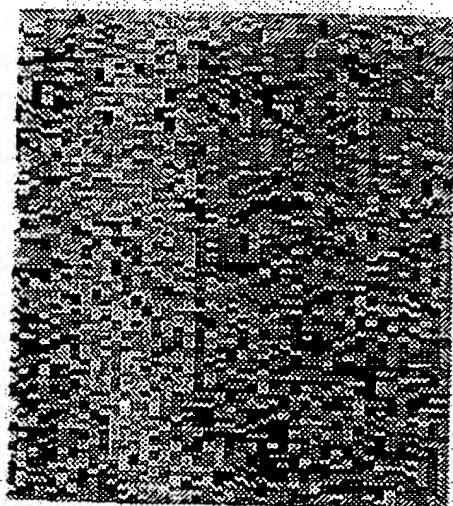


FIG. 3A

Im8 MAC3D.ENV 1210.pts CSCAN min de 900 plans

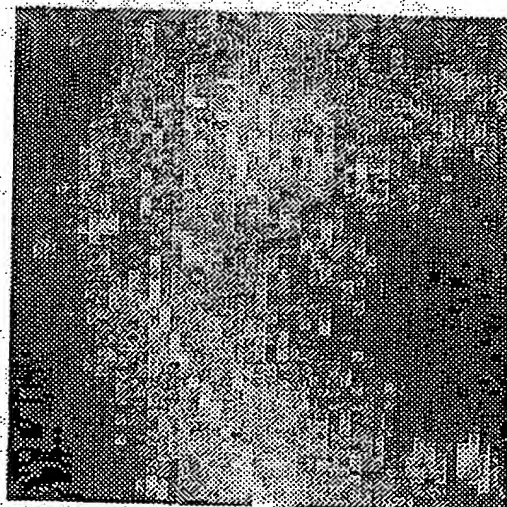


FIG. 3B

Im7 MAC3D.ENV 1210.pts CSCAN max de 900 plans

FIG. 3

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

4/5

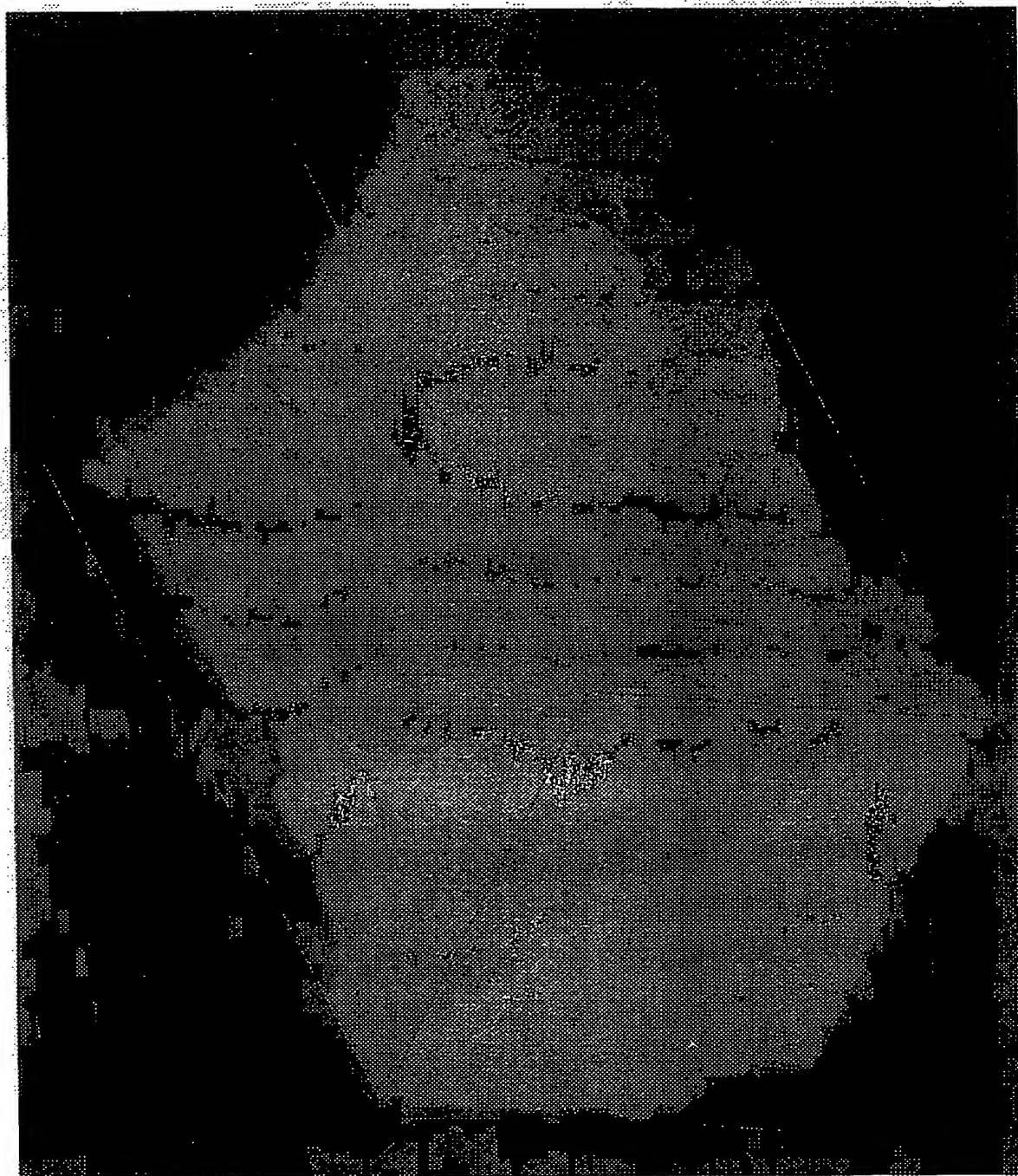
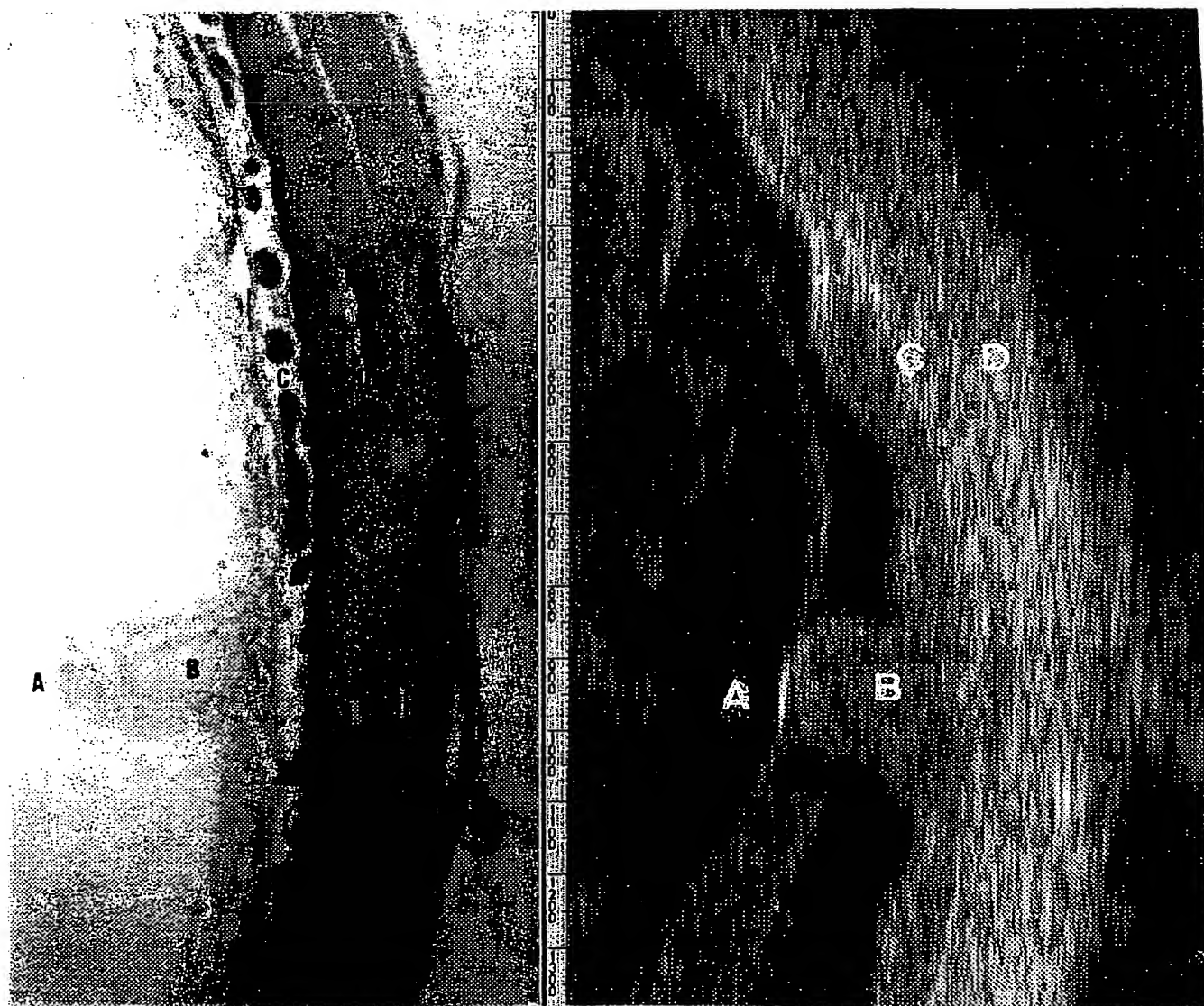


FIG.4

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



500 μm

FIG. 5A

500 μm

FIG. 5B

FIG. 5

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/FR 98/02788

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61B8/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FOSTER F S ET AL: "ULTRASOUND BACKSCATTER MICROSCOPY OF THE EYE IN VIVO" PROCEEDINGS OF THE ULTRASONICS SYMPOSIUM, HONOLULU, DEC. 4 - 7, 1990, vol. VOL. 3, no. -, 4 December 1990, pages 1481-1484, XP000289858	1, 2, 5
A	MCAVOY B see abstract see page 1481, left-hand column, line 20 - page 1484, left-hand column, line 42; tables 1-4  --- -/--	4, 6, 11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 1999

Date of mailing of the international search report

31/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weihs, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.

PCT/FR 98/02788

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R.H.SILVERMAN ET AL: "Three-dimensional highfrequency ultrasonic parameter imaging of anterior segment pathology" OPHTHALMOLOGY, vol. 102, no. 5, May 1995, pages 837-843, XP002074921 HAGERSTOWN, MD., US cited in the application	1,2,5
A	see page 837, right-hand column, line 1 - page 840, right-hand column, line 4; tables 1-5	7
Y	--- C.J.PALVIN ET AL: "subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye" OPHTHALMOLOGY, vol. 97, no. 2, February 1990, pages 244-250, XP002074922 HAGERSTOWN, MD., US cited in the application see page 244, left-hand column, line 14 - page 245, left-hand column, line 42 see page 247, right-hand column, line 20 - page 249, left-hand column, line 38; tables 1-6	1,2,5
A	--- US 5 551 432 A (IEZZI RAYMOND) 3 September 1996 see column 1, line 21 - column 2, line 49 see column 3, line 63 - column 4, line 9; table 1 -----	1,2,5,7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02788

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5551432	A	03-09-1996	NONE

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No

PCT/FR 98/02788

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61B8/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FOSTER F S ET AL: "ULTRASOUND BACKSCATTER MICROSCOPY OF THE EYE IN VIVO" PROCEEDINGS OF THE ULTRASONICS SYMPOSIUM, HONOLULU, DEC. 4 - 7, 1990, vol. VOL. 3, no. -, 4 décembre 1990, pages 1481-1484, XP000289858	1, 2, 5
A	MCAVOY B voir abrégé voir page 1481, colonne de gauche, ligne 20 - page 1484, colonne de gauche, ligne 42; tableaux 1-4  --- -/--	4, 6, 11

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Weihs, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D Internationale No

PCT/FR 98/02788

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	R.H.SILVERMAN ET AL: "Three-dimensional highfrequency ultrasonic parameter imaging of anterior segment pathology" OPHTHALMOLOGY, vol. 102, no. 5, mai 1995, pages 837-843, XP002074921 HAGERSTOWN, MD., US cité dans la demande	1,2,5
A	voir page 837, colonne de droite, ligne 1 - page 840, colonne de droite, ligne 4; tableaux 1-5	7
Y	--- C.J.PALVIN ET AL: "subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye" OPHTHALMOLOGY, vol. 97, no. 2, février 1990, pages 244-250, XP002074922 HAGERSTOWN, MD., US cité dans la demande voir page 244, colonne de gauche, ligne 14 - page 245, colonne de gauche, ligne 42 voir page 247, colonne de droite, ligne 20 - page 249, colonne de gauche, ligne 38; tableaux 1-6	1,2,5
A	--- US 5 551 432 A (IEZZI RAYMOND) 3 septembre 1996 voir colonne 1, ligne 21 - colonne 2, ligne 49 voir colonne 3, ligne 63 - colonne 4, ligne 9; tableau 1 -----	1,2,5,7

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

.de Internationale No

PCT/FR 98/02788

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5551432      A	03-09-1996	AUCUN	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**